

研究室紹介

国立成育医療研究センター

内分泌代謝科

教授 堀川 玲子



当科は、国立小児病院内分泌代謝科を前身として、2002年の国立成育医療センター（現 国立成育医療研究センター：略称 成育）設立時に内科系専門診療部の内分泌代謝科としてスタートした。スタート以来、スタッフ2名とフェロー（旧レジデント）で外来・病棟診療、臨床研究、研究所と共同の基礎研究を行ってきた。フェロー／レジデントは、成育発足当時各科1名の配置で、当科でもしばらく1名の時期が続いたが、臨床研究員として研修を志望するものに応え、希望者は全員受ける体制をとり、現在はフェロー5名（専門診療科レジデントは廃止）、臨床研究員3名で診療・臨床研究を行っている。

成育内分泌代謝科の特徴をいくつか挙げてみる。

(1) 症例の多様さ、症例数の多さ

当科のカバーする疾患は、小児内分泌分野全般にわたり、稀少と言われる疾患も比較的多く診療している。また、糖尿病や先天代謝異常症患者も多く診療している。外来患者は年間延べ10,000名を超え、症例数は4,000名に達する。通常であれば一生に一例診るか診ないか、という症例も比較的多く診療しているため、フェロー達にとっては良くも悪くも「当たり前の疾患」になってしまうところがある。性分化疾患の新規患者は年間20例程度（単純な停留精巣は除く）、社会的性の判定を要する新生児患者は年間5～10例程度である。思春期の問題を主訴に来院する症例数は年間100名前後あり、思春期早発症・二次性徴の遅れ、月経異常の症例も含まれる。

(2) 全国区であること・国際性

フェロー／レジデントは全国より集まり、これまでに卒業生は22名、いずれも地元に戻り各地域で小児内分泌を牽引するリーダーに育っている。また、大学に戻って研究を行っている者も、それぞれ成果をあげている。共にフェローとして過ごした若手の交流は、卒業後も続き、情報交換などネットワークが形成されている。

海外からの研修生も多い。これまでに、インドネシア、フィリピン、ミャンマー、タイ、韓国、台湾、中国、イギリスから研修生を受け入れてきた。ミャンマーからの研修生は、ミャンマー初の小児内分泌医となり、母国の小児内分泌・糖尿病患者の診療を指導するリーダーとなっている。

(3) 活発な臨床研究・トランスレーショナルリサーチ —成育母子コホート研究など

小児内分泌・代謝に関連するさまざまな薬剤の臨床試験をはじめ、性ホルモン補充療法などの治療法開発など



を積極的に行ってきた。また、豊富な症例を対象とし、疾病の新規遺伝子変異やインプリンティング異常などが同定されている。このような基礎との共同研究は、疾患発症のメカニズム解明に大きく寄与している。

2010年には成育母子コホート研究を開始した。この研究を少し詳しく紹介したい。成育では、自施設で妊娠管理をされた母親を対象にリクルートを行い、2,040組の父母子を妊娠中（胎生期）から前方視的に、児が成人するまでの期間、心身の健康状態や成長発達を追跡する調査である。この研究の目的は、DOHaD説（Developmental Origin of Health and Disease；成人疾患胎児起源説）を検証すること、すなわち妊娠時・妊娠中の父母子の状態が成人期および中高年の心身の健康にどのように影響するかを検証することである。さらに、母についてはその母（祖母）の健康状態を調査することで、世代間の疾患関連も長期的に検討している。また、研究所と共同研究として、これらの調査対象のゲノム・エピゲノム解析を行い、基礎的な裏付けを行う研究も進んでいる。現在、全例が3歳を迎え、妊娠中の母の状態がすでに児の成長や代謝に影響を与えていることが明らかとなっ



た。例を挙げると、低出生体重は、妊娠時の母の栄養状態（BMI）によって大きく影響を受け、妊娠中に十分な体重増加が得られたとしても低出生体重児が生まれる率は有意に高くなること、特に母のタンパク摂取量が児の出生体重に影響すること、やせの母から出生した児は早期から糖代謝に問題が出てくる可能性があることなどを報告した。また、成育母子コホート参加者においては、ビタミンDの充足状況が、特に母乳栄養児で母児ともに十分ではないこと、ヨード過剰状態が母児ともに認められるものの、甲状腺機能は正常に保たれていることも明らかとなった。

ゲノム・エピゲノム解析は、ほぼ全例で臍帯血・胎盤のサンプルを収集しており、それらを材料に今後大きく進んでいくものと期待される。

コホート研究は20年先を見据えた息の長い研究である。20年が過ぎた後は、他のナショナルセンターと協力して、50年後の健康状態までフォローアップできるような体制を構築して、本邦初の長期コホート研究を行うことを目指している。